

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

Patentschrift
DE 197 09 069 C 2

- 21 Aktenzeichen: 197 09 069.9-44
22 Anmeldetag: 6. 3. 1997
43 Offenlegungstag: 17. 9. 1998
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 6. 4. 2000

51 Int. Cl. 7:
C 07 C 69/675
C 07 C 67/317
B 01 J 25/02
B 01 J 27/14
C 07 D 339/04

DE 197 09 069 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

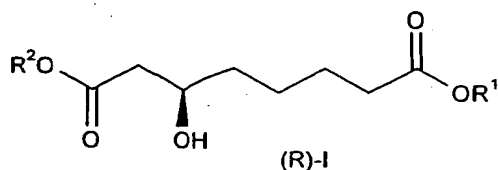
73 Patentinhaber:
ASTA MEDICA AG, 01277 Dresden, DE

72 Erfinder:
Gewald, Rainer, Dr., 01217 Dresden, DE; Laban,
Gunter, Dr., 01465 Langebrück, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
EP 04 87 986 A2

54 Enantiomerenreine 3-Hydroxyoctandisäurediester, Verfahren zur Herstellung derselben durch asymmetrische
katalytische Hydrierung sowie Verfahren zur Herstellung von R-(+)- und S-(-)- α -Liponsäure

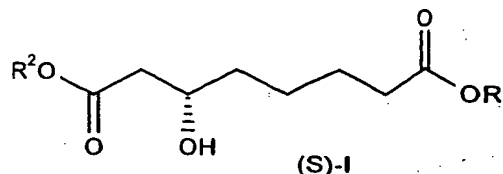
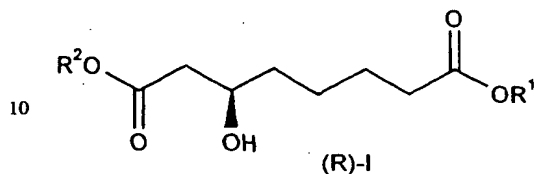
57 (R)-3-Hydroxyoctandisäurediester der allgemeinen Formel (R)-I



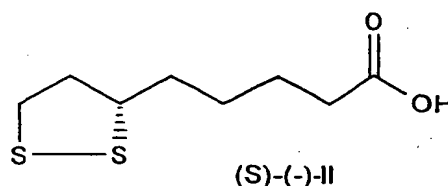
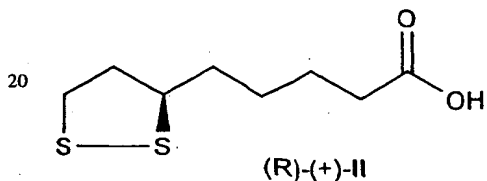
in der R¹ und R² gleich oder verschieden sind und eine C₁-C₂₀-Alkylgruppe, C₃-C₁₂-Cycloalkylgruppe, C₇-C₁₂-Aralkylgruppe oder eine ein- oder zweikernige Arylgruppen bezeichnen.

DE 197 09 069 C 2

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen 3-Hydroxyoctandisäurediestern der allgemeinen Formel I, wobei R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und eine C_1 - C_{20} -Alkylgruppe, C_3 - C_{12} -Cycloalkylgruppe, C_7 - C_{12} -Aralkylgruppe oder eine ein- oder zweikernige Arylgruppe bedeuten.



Die Verbindungen (R)-I sind neu, während die Verbindungen (S)-I bekannt sind. Beide dienen vornehmlich als Zwischenprodukte für die Synthese von enantiomerenreiner α -Liponsäure der Formel II und ihrer Derivate. α -Liponsäure ist 1,2-Dithiolan-3-pentansäure (Thioctsäure).



Das (R)-Enantiomer der α -Liponsäure (R)-(+)-II ist ein Naturstoff, der in geringen Konzentrationen in praktisch allen tierischen und pflanzlichen Zellen vorkommt. Als Coenzym bei der oxidativen Decarboxylierung von α -Ketocarbonsäuren (z. B. Brenztraubensäure) ist α -Liponsäure von essentieller Bedeutung. α -Liponsäure ist pharmakologisch wirksam und weist antiphlogistische und antinociceptive (analgetische) sowie zytoprotektive Eigenschaften auf. Eine wichtige medizinische Indikation ist die Behandlung der diabetischen Polyneuropathie. Nach neueren Ergebnissen (A. Baur et al., Klin. Wochenschr. 1991, 69, 722; J. P. Merin et al., FEBS Lett. 1996, 394, 9) kann α -Liponsäure möglicherweise Bedeutung bei der Bekämpfung durch HIV-1- und HTLV IIIB-Viren bedingter Krankheiten erlangen.

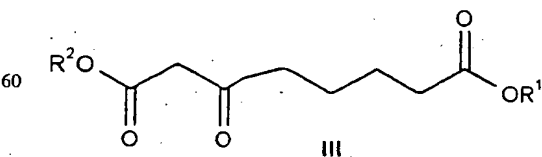
Bei den reinen optischen Isomeren der α -Liponsäure (R- und S-Form, d. h. (R)- α -Liponsäure und (S)- α -Liponsäure) ist im Gegensatz zu dem Razemat das (R)-Enantiomer vorwiegend antiphlogistisch und das (S)-Enantiomer vorwiegend antinociceptiv wirksam (EP 0427247, 08.11.90). Unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften der beiden Enantiomere sind ebenfalls festgestellt worden (R. Hermann et al., Eur. J. Pharmaceut. Sci. 1996, 4, 167). Daher ist die Synthese der reinen Enantiomere von großer Wichtigkeit.

Bekannte Herstellungsverfahren der enantiomerenreinen α -Liponsäuren umfassen die Razematspaltung der α -Liponsäure oder ihrer Vorstufen, asymmetrische Synthesen unter Einsatz chiraler Auxiliaren, "chiral pool"-Synthesen unter Verwendung von in der Natur vorkommenden optisch aktiven Ausgangsverbindungen sowie mikrobielle Synthesen (Übersichtsartikel: J. S. Yadav et al., J. Sci. Ind. Res. 1990, 49, 400; sowie: E. Walton et al., J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 5144; D. S. Acker und W. J. Wayne, J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 6483; L. G. Chebotareva und A. M. Yurkevich, Khim.-Farm. Zh. 1980, 14, 92; A. S. Gopalan et al., Tetrahedron Lett. 1989, 5705; A. G. Tolstikov et al., Bioorg. Khim. 1990, 16, 1670; L. Dasaradhi et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1990, 729; A. S. Gopalan et al., J. Chem. Perkin Trans. 1 1990, 1897; EP 0487986 A2, 14.11.91; B. Adger et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1995, 1563; Y. R. Santosh Laxmi und D. S. Iyengar, Synthesis, 1996, 594).

Davon stellt die Razematspaltung über die Bildung von diastereomeren Salzen der α -Liponsäure mit optisch aktivem α -Methylbenzylamin (DE-OS 41 37 773.7, 16.11.91 und DE-OS 44 27 079.8, 30.07.94) die bisher wirtschaftlichste Variante dar. Da die Razemattrennung erst auf der letzten Stufe der Synthesesequenz erfolgt, sind jedoch keine hohen Ausbeuten zu erzielen.

Das einzige bekannte chemokatalytische asymmetrische Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreiner α -Liponsäure (DE-OS 36 29 116.1, 27.08.86) beruht auf der Sharpless-Epoxydation von Allylalkoholen, ist aber wegen der hohen Kosten der Ausgangsverbindungen unwirtschaftlich.

Unter den beschriebenen biokatalytischen Synthesewegen ist die asymmetrische Reduktion von 3-Oxo-octandisäurediestern III mit Bäckerhefe hervorzuheben (EP 0487986 A2, 14.11.91). Die Nachteile dieses Verfahrens bestehen jedoch darin, daß die Raum-Zeit-Ausbeute äußerst gering ist, ein hoher Enantiomerenüberschuß nur bei Einsatz des Isobutylesters ($R^1 = iBu$) erreicht werden kann und stets nur das (S)-Enantiomer (S)-I gebildet wird.

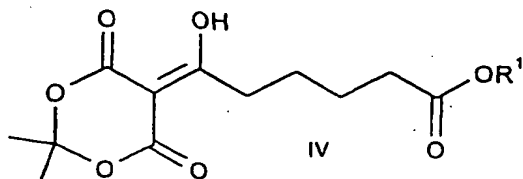


Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, wahlweise beide Enantiomere der α -Liponsäure in hoher chemischer und optischer Raum-Zeit-Ausbeute bei Verwendung kostengünstiger Ausgangsstoffe zugänglich zu machen. Erfindungsgemäß gelingt dies durch asymmetrische chemokatalytische Hydrierung von 3-Oxo-octandisäurediestern der Formel III, bei der R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander eine C_1 - C_{20} -Alkylgruppe, C_3 - C_{12} -Cycloalkylgruppe, C_7 - C_{12} -Aralkylgruppe

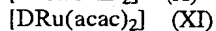
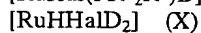
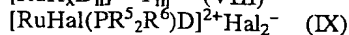
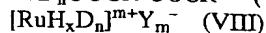
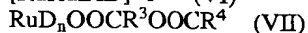
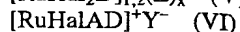
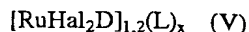
oder eine ein- oder zweikernige Gruppe bezeichnen, in Gegenwart von Komplexen aus Ruthenium und optisch aktiven Phosphinen bzw. aus Raney-Nickel und optisch aktiver Weinsäure als Katalysatoren.

Dabei werden unabhängig von der Art der Estergruppen (R^1 , R^2) gleichbleibende hohe optische und chemische Ausbeuten an 3-Hydroxyoctandisäurediestern I erzielt. Im Gegensatz zur biokatalytischen Variante kann bei sehr hohen Substratkonzentrationen gearbeitet werden.

Die Verbindungen III sind bekannt und vor allem durch Acylierung von Meldrum-Säure mit Adipinsäuremonoalkylesterchlorid und anschließender Alkoholyse erhältlich (H. Thoma und G. Spiteller, Liebigs Ann. Chem. 1983, 1237; EP 0487986 A2, 14.11.91). Unter bestimmten Reaktionsbedingungen lassen sich erfindungsgemäß vorzugsweise auch die vor der Alkoholyse intermediär gebildeten und isolierbaren 6-(2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yliden)-6-hydroxyhexansäurealkylester der Formel IV ($R^1 = C_1-C_{20}$ -Alkyl, C_3-C_{12} -Cycloalkyl, C_7-C_{12} -Aralkyl und/oder ein- oder zweikerniges Aryl) zur asymmetrischen Hydrierung einsetzen. Sie lassen sich wie beschrieben (H. W. Schmidt und M. Klade, Org. Prep. Proc. Int. 1988, 20, 184) oder in analoger Weise darstellen.



Von besonderem Interesse als Katalysatoren für die asymmetrische Hydrierung sind Ruthenium-Diphosphin-Komplexe. Als typisch aber nicht als Einschränkung seien die Rutheniumkomplexe der folgenden Formeln V bis XI genannt:



worin:

acac für Acetylacetonat steht,

D für ein Diphosphin der allgemeinen Formel XII steht,

Hal für Halogen, insbesondere Iod, Chlor oder Brom steht,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Alkyl mit bis zu 9 C-Atomen, vorzugsweise bis zu 4 C-Atomen, welches gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom oder für Phenyl stehen, welches gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist oder für eine α -Aminoalkylsäure mit vorzugsweise bis zu 4 C-Atomen stehen, oder gemeinsam eine Alkylidengruppe mit bis zu 4 C-Atomen bilden,

R^5 und R^6 jeweils gleich oder verschieden sind und für gegebenenfalls substituiertes Phenyl stehen, vorzugsweise substituiert durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder Halogen,

Y für Cl, Br, J, ClO_4 , BF_4 oder PF_6 stehen,

A für einen unsubstituierten oder substituierten Benzolring wie p-Cymol steht,

L für einen neutralen Liganden wie Aceton, ein tertiäres Amin oder Dimethylformamid steht,

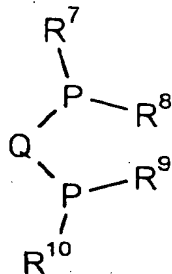
n und m jeweils für 1 oder 2 stehen,

x für 0 oder 1 steht,

wobei in Formel VIII n für 1 und m für 2 steht, wenn $x = 0$ bedeutet, und n für 2 und m für 1 steht, wenn $x = 1$ bedeutet.

Die Komplexe der Formeln V bis XI können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden (V und X: EP 174057 und J. P. Genet et al., Tetrahedron Asymmetry 1994, 5, 675; VI: EP 366390; VII: EP 245959 und EP 272787; VIII: EP 256634; IX: EP 470756; XI: P. Stahly et al., Organometallics 1993, 1467).

Als optisch aktive Diphosphin-Liganden kommen Verbindungen der allgemeinen Formel XII zur Anwendung:



worin:

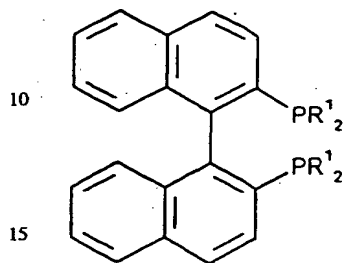
Q für eine die beiden P-Atome verbrückende Gruppe mit 2 bis 24 Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls 1 bis 4 Heteroatomen, vorzugsweise O, S, N und Si, steht, wobei die Verbrückung von mindestens 2 der Kohlenstoffatome und ge-

gegebenfalls 1 bis 4 der Halogenatome gebildet wird,

R^7 - R^{10} jeweils gleich oder verschieden sind und für Alkylgruppen mit 1 bis 18 C-Atomen, Cycloalkylgruppen mit 5 bis 7 C-Atomen oder Arylgruppen mit 6 bis 12 C-Atomen stehen.

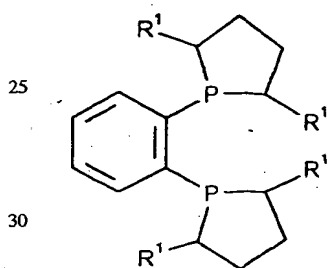
Als besonders bevorzugte, in enantiomerenreiner Form zum Einsatz kommende chirale Diphosphine können folgende

5 Liganden als Beispiele aufgeführt werden:



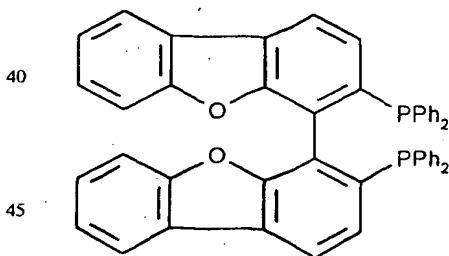
BINAP : R^1 = Phenyl

20 Tollyl-BINAP : R^1 = p-Tolyl

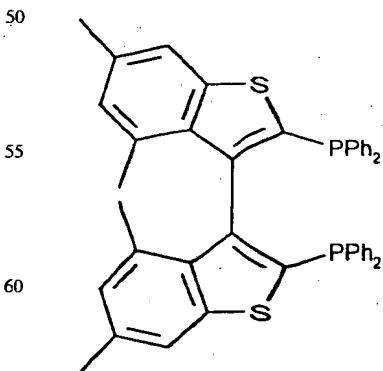


Me-DuPHOS : R^1 = Me

35 Et-DuPHOS : R^1 = Et



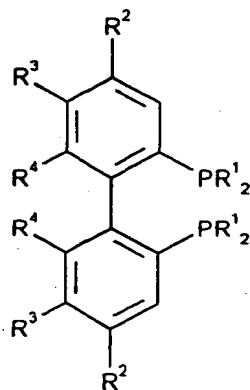
BIBFUP



XIII

65

Die oben der Einfachheit halber als racemische Strukturen aufgeführten Liganden sind in ihren enantiomerenreinen Formen bekannte Verbindungen (BINAP: R. Noyori et al., J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7932; BIMOP, FUPMOP, BIBFUP: M. Murata et al., Synlett 1991, 827; BIBHEMP: R. Schmid et al., Helv. Chim. Acta 1988, 71, 697; MeO-BIPHEP:



BIMOP : R^1 = Ph, R^2 = R^4 = Me, R^3 = OMe

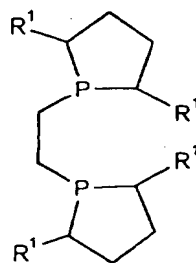
FUPMOP : R^1 = Ph, R^2 = R^4 = CF_3 , R^3 = OMe

BIFUP : R^1 = Ph, R^2 = R^4 = CF_3 , R^3 = H

BIPHEMP : R^1 = Ph, R^2 = R^3 = H, R^4 = Me

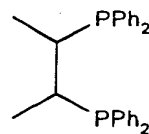
MeO-BIPHEP : R^1 = Ph, R^2 = R^3 = H, R^4 = OMe

BICHEP : R^1 = c- C_6H_{11} , R^2 = R^3 = H, R^4 = Me



Me-BPE : R^1 = Me

iPr-BPE : R^1 = iPr



CHIRAPHOS

R. Schmid et al., *Helv. Chim. Acta* 1991, 74, 370; BICHEP: A. Miyashita et al., *Chem. Lett.* 1989, 1849; DuPHOS: M. Burk et al., *Organometallics* 1990, 9, 2653; BPE: M. Burk et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 4423; BIBFUP: EP 643065; CHIRAPHOS: B. Bosnich et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 6262; XIII: WO 96/01831).

Die asymmetrische Hydrierung der Verbindungen der Formel III in Gegenwart der oben beschriebenen optisch aktiven Ruthenium-Diphosphin-Komplexen der Formeln V bis XI kann in geeigneten, unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden. Als solche können insbesondere genannt werden, Alkohole wie Methanol oder Ethanol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Dichlorethan, cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Ester wie z. B. Essigester, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, oder auch Gemische hiervon. Zur Unterdrückung einer möglichen Ketalbildung beim Arbeiten in Alkoholen als Lösungsmittel können bis zu 10 Vol.-% Wasser zugesetzt werden. Die Substratkonzentrationen liegen vorzugsweise bei 5 bis 50 Vol.-%, insbesondere bei 20 bis 40 Vol.-%.

Die Umsetzungen können vorzugsweise bei Temperaturen von 10°C bis 120°C, insbesondere von 20°C bis 70°C und unter einem Wasserstoffdruck von 1 bis 100 bar, insbesondere von 4 bis 50 bar, durchgeführt werden. Die Reaktionszeiten betragen im allgemeinen 2 bis 48 Stunden, meistens 6 bis 24 Stunden. Das molare Verhältnis zwischen Ruthenium in den Komplexen V bis XI und den zu hydrierenden Verbindungen III liegt zweckmäßig zwischen 0,001 und 5 Mol.-%, vorzugsweise zwischen 0,005 und 0,2 Mol.-%.

Unter den oben genannten Bedingungen lassen sich erfindungsgemäß auch Verbindungen der Formel IV in Gegenwart der optisch aktiven Ruthenium-Diphosphin-Komplexe der Formeln V bis XI asymmetrisch hydrieren, wobei die Umsetzung vorzugsweise in Alkoholen oder Gemischen aus oben genannten organischen Lösungsmitteln und mindestens 1, vorzugsweise 4 bis 10 mol Alkohol, bezogen auf die zu hydrierende Verbindung IV und bei Temperaturen von 40°C bis 120°C, insbesondere von 50°C bis 100°C, durchgeführt wird. In den Reaktionsprodukten I ist dann der Rest R² durch den entsprechenden eingesetzten Alkohol festgelegt.

In der Reaktion kann das gewünschte Enantiomer der Formel I durch Auswahl des optisch aktiven Diphosphinliganden der Formel XII mit der entsprechenden Konfiguration erhalten werden. So führt beispielsweise die Verwendung von (R)-(+)-BINAP zu Produkten der Formel (R)-I, der Einsatz von (S)-(-)-BINAP zu Produkten der Formel (S)-I.

Erfindungsgemäß sind als Katalysatoren für die asymmetrische Hydrierung auch mit optisch aktiver Weinsäure chirale modifizierte Raney-Nickel-Komplexe anwendbar. Diese Komplexe können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden (T. Harada et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1994, 67, 2473; A. Tai et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 795; H. Brunner et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 1990, 1, 159; T. Harada et al., *Chem. Lett.* 1980, 1125; T. Harada und Y. Izumi, *Chem. Lett.* 1978, 1195). Dabei erwiesen sich mit enantiomerenreiner Weinsäure unter Zusatz von Natriumbromid behandelte Raney-Nickel-Komplexe als besonders geeignet, wobei bevorzugt ultraschallbehandeltes Raney-Nickel zur Katalysatorkomplexbildung eingesetzt wird.

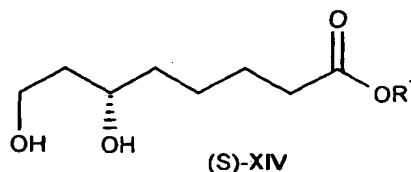
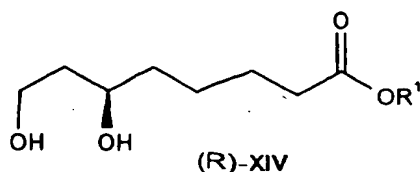
Die asymmetrische Hydrierung der Verbindungen der Formel III in Gegenwart der oben beschriebenen optisch aktiven Nickel-Weinsäure-Komplexe kann in geeigneten, unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden. Als solche können insbesondere genannt werden, Alkohole wie Methanol oder Ethanol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Dichlorethan, cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Ester wie z. B. Essigester oder Propionsäureester, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, oder auch Gemische hiervon. Das verwendete Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch kann bis zu 10 Vol.-%, vorzugsweise 0,05 bis 2 Vol.-% einer Carbonsäure, insbesondere Essigsäure enthalten. Die Substratkonzentrationen liegen vorzugsweise bei 5 bis 60 Vol.-%, insbesondere bei 30 bis 50 Vol.-%.

Die Umsetzungen können vorzugsweise bei Temperaturen von 20°C bis 140°C, insbesondere von 70°C bis 100°C und unter einem Wasserstoffdruck von 1 bis 100 bar, insbesondere von 20 bis 80 bar, durchgeführt werden. Die Reaktionszeiten betragen im allgemeinen 2 bis 48 Stunden, meistens 6 bis 36 Stunden. Das molare Verhältnis zwischen Nickel in den Komplexen und den zu hydrierenden Verbindungen III liegt zweckmäßig zwischen 0,01 und 50 Mol.-%, vorzugsweise zwischen 1 und 20 Mol.-%.

Unter den oben genannten Bedingungen lassen sich erfindungsgemäß auch Verbindungen der Formel IV in Gegenwart der optisch aktiven Nickel-Weinsäure-Komplexe asymmetrisch hydrieren, wobei die Umsetzung in Alkoholen oder Gemischen aus oben genannten organischen Lösungsmitteln und mindestens 1, vorzugsweise 4 bis 10 mol Alkohol, bezogen auf die zu hydrierende Verbindung durchgeführt wird. In den Reaktionsprodukten I ist dann der Rest R² durch den entsprechenden eingesetzten Alkohol festgelegt.

In der Reaktion kann das gewünschte Enantiomer der Formel I durch Auswahl der optisch aktiven Weinsäure mit der entsprechenden Konfiguration bei der Katalysatorkomplexherstellung erhalten werden. So führt die Verwendung von (R,R)-(+)-Weinsäure zu Produkten der Formel (R)-I, der Einsatz von (S,S)-(-)-Weinsäure zu Produkten der Formel (S)-I.

Die Verbindungen I dienen zur Herstellung der enantiomerenreinen α -Liponsäuren der Formel 11, indem sie auf bekanntem Wege (EP 0487986 A2, 14.11.91) zu den Verbindungen XIV, wobei R¹ eine C₁-C₂₀-Alkylgruppe, C₃-C₁₂-Cycloalkylgruppe, C₇-C₁₂-Aralkylgruppe oder eine ein- oder zweikernige Arylgruppe bedeutet, reduziert werden.



und diese

a) in organischer Lösung mit einem Sulfonsäurechlorid und einer tertiären Stickstoffbase in den Bissulfonsäureester von XIV überführt werden,

- b) diese Verbindung in einem polaren Lösungsmittel mit Schwefel und einem Ammoniumsulfid zum α -Liponsäureester umgesetzt wird und
 c) dieser Ester gewünschtenfalls in das jeweilige reine Enantiomer der α -Liponsäure überführt wird. Dabei wird ausgehend von den Verbindungen (R)-I die (S)-(-)- α -Liponsäure und ausgehend von den Verbindungen (S)-I die (R)-(+)- α -Liponsäure erhalten.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen (R)-I und (S)-I sowie (R)-(+)-II und die (S)-(-)-II weisen in der Regel einen hohen Enantiomerenüberschuß auf, entsprechend einer optischen Ausbeute von 70 bis 99%.

Die Enantiomerenverhältnisse werden direkt durch chirale HPLC an optisch aktiven Säulen gemessen.

Die vorliegende Erfindung ermöglicht es, die enantiomerenreinen 3-Hydroxyoctandisäurediester der allgemeinen Formel I ($R^1, R^2 = C_1-C_{20}$ -Alkyl, C_3-C_{12} -Cycloalkyl, C_7-C_{12} -Aryl und/oder ein- oder zweikerniges Aryl) als Zwischenprodukte zur Herstellung der enantiomerenreinen α -Liponsäuren der Formel II auf wirtschaftliche Weise in hohen chemischen und optischen Ausbeuten zugänglich zu machen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne diese zu beschränken, wobei die Beispiele 1 bis 3 sowie 12 und 13 die nicht in Patentansprüche eingegangenen Verfahren zur Herstellung von Katalysatoren illustrieren.

Beispiel 1

In ein 20 ml-Schlenkgefäß wurden unter Argon 43,5 mg (0,087 mmol) $[RuCl_2(C_6H_6)]_2$, 113,7 mg (0,183 mmol) (R)-BINAP und 3 ml Dimethylformamid gegeben. Die rötlichbraune Suspension wurde 10 min auf 100°C erhitzt. Die nunmehr klare Lösung wurde abgekühlt und im Vakuum (1 bis 0,1 mmHg) bei 50°C unter starkem Rühren über einen Zeitraum von 1 h eingeeengt. Der verbliebene orangebraune Feststoff wurde in 1 ml Tetrahydrofuran aufgenommen und kam so als Ru-(R)-BINAP-Katalysator in den asymmetrischen Hydrierungen zum Einsatz.

Beispiel 2

In ein 20 ml-Schlenkgefäß wurden unter Argon 43,5 mg (0,087 mmol) $[RuCl_2(C_6H_6)]_2$, 113,7 mg (0,183 mmol) (S)-BINAP und 3 ml Dimethylformamid gegeben. Die rötlichbraune Suspension wurde 10 min auf 100°C erhitzt. Die nunmehr klare Lösung wurde abgekühlt und im Vakuum (1 bis 0,1 mmHg) bei 50°C unter starkem Rühren über einen Zeitraum von 1 h eingeeengt. Der verbliebene orangebraune Feststoff wurde in 1 ml Tetrahydrofuran aufgenommen und kam so als Ru-(S)-BINAP-Katalysator in den asymmetrischen Hydrierungen zum Einsatz.

Beispiel 3

In ein 20 ml-Schlenkgefäß wurden unter Argon 43,5 mg (0,087 mmol) $[RuCl_2(C_6H_6)]_2$, 124,2 mg (0,183 mmol) (R)-Tolyl-BINAP und 3 ml Dimethylformamid gegeben. Die rötlichbraune Suspension wurde 10 min auf 100°C erhitzt. Die nunmehr klare Lösung wurde abgekühlt und im Vakuum (1 bis 0,1 mmHg) bei 50°C unter starkem Rühren über einen Zeitraum von 1 h eingeeengt. Der verbliebene orangebraune Feststoff wurde in 1 ml Tetrahydrofuran aufgenommen und kam so als Ru-(R)-Tolyl-BINAP-Katalysator in den asymmetrischen Hydrierungen zum Einsatz.

Beispiel 4

Ein 100 ml-Autoklav wurde unter Argon mit 21,6 g (0,1 mol) 3-Oxo-octandisäuredimethylester, mit der unter Beispiel 1 hergestellten Ru-(R)-BINAP-Katalysatorlösung und mit 40 ml sauerstofffreiem Methanol beladen. Die Hydrierung wurde bei 60°C, einem konstanten Druck von 40 bar reinem H_2 und unter intensivem Rühren 20 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 21,2 g (97%) (R)-3-Hydroxyoctandisäuredimethylester (Gehalt: 96%) mit einem Enantiomerenüberschuß von 98% (chirale HPLC).

Beispiel 5

Ein 100 ml-Autoklav wurde unter Argon mit 21,6 g (0,1 mol) 3-Oxo-octandisäuredimethylester, mit der unter Beispiel 2 hergestellten Ru-(S)-BINAP-Katalysatorlösung und mit 40 ml sauerstofffreiem Methanol beladen. Die Hydrierung wurde bei 65°C, einem konstanten Druck von 35 bar reinem H_2 und unter intensivem Rühren 20 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 21,3 g (98%) (S)-3-Hydroxyoctandisäuredimethylester (Gehalt: 97%) mit einem Enantiomerenüberschuß von 98% (chirale HPLC).

Beispiel 6

Ein 100 ml-Autoklav wurde unter Argon mit 21,6 g (0,1 mol) 3-Oxo-octandisäuredimethylester, mit der unter Beispiel 3 hergestellten Ru-(R)-Tolyl-BINAP-Katalysatorlösung und mit 40 ml sauerstofffreiem Methanol beladen. Die Hydrierung wurde bei 65°C, einem konstanten Druck von 40 bar reinem H_2 und unter intensivem Rühren 20 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 21,2 g (97%) (R)-3-Hydroxyoctandisäuredimethylester (Gehalt: 97%) mit einem Enantiomerenüberschuß von 97% (chirale HPLC).

Beispiel 7

Ein 100 ml-Autoklav wurde unter Argon mit 14,3 g (0,05 mol) 6-(2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yliden)-6-hydroxyhexansäuremethylester, mit der unter Beispiel 1 hergestellten Ru-(R)-BINAP-Katalysatorlösung und mit 40 ml sauerstofffreiem Methanol beladen. Die Hydrierung wurde bei 70°C, einem konstanten Druck von 50 bar reinem H₂ und unter intensivem Rühren 20 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 10,4 g (95%) (R)-3-Hydroxyoctandisäuredimethylester (Gehalt: 96%) mit einem Enantiomerenüberschuß von 97% (chirale HPLC).

Beispiel 8

Ein 100 ml-Autoklav wurde unter Argon mit 14,3 g (0,05 mol) 6-(2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yliden)-6-hydroxyhexansäuremethylester, mit der unter Beispiel 1 hergestellten Ru-(R)-BINAP-Katalysatorlösung und mit 40 ml sauerstofffreiem Ethanol beladen. Die Hydrierung wurde bei 70°C, einem konstanten Druck von 50 bar reinem H₂ und unter intensivem Rühren 20 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 11,1 g (96%) (R)-1-Ethyl-3-hydroxy-8-methyl-octandioat (Gehalt: 95%) mit einem Enantiomerenüberschuß von 98% (chirale HPLC).

Beispiel 9

Ein 100 ml-Autoklav wurde unter Argon mit 24,4 g (0,1 mol) 3-Oxooctandisäurediethylester, mit der unter Beispiel 2 hergestellten Ru-(S)-BINAP-Katalysatorlösung und mit 40 ml sauerstofffreiem Methanol beladen. Die Hydrierung wurde bei 60°C, einem konstanten Druck von 30 bar reinem H₂ und unter intensivem Rühren 24 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 23,9 g (97%) (S)-3-Hydroxyoctandisäurediethylester (Gehalt: 98%) mit einem Enantiomerenüberschuß von 98% (chirale HPLC).

Beispiel 10

Ein 100 ml-Autoklav wurde unter Argon mit 24,4 g (0,1 mol) 1-Isopropyl-8-methyl-3-oxo-octandioat, mit der unter Beispiel 1 hergestellten Ru-(R)-BINAP-Katalysatorlösung und mit 40 ml sauerstofffreiem Methanol beladen. Die Hydrierung wurde bei 55°C, einem konstanten Druck von 60 bar reinem H₂ und unter intensivem Rühren 16 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 24,1 g (98%) (R)-3-Hydroxy-1-isopropyl-8-methyl-octandioat (Gehalt: 97%) mit einem Enantiomerenüberschuß von 98% (chirale HPLC).

Beispiel 11

Ein 100 ml-Autoklav wurde unter Argon mit 25,8 g (0,1 mol) 1-Isobutyl-8-methyl-3-oxo-octandioat, mit der unter Beispiel 1 hergestellten Ru-(R)-BINAP-Katalysatorlösung und mit 40 ml sauerstofffreiem Methanol beladen. Die Hydrierung wurde bei 100°C, einem konstanten Druck von 5 bar reinem H₂ und unter intensivem Rühren 6 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 25,5 g (98%) (R)-3-Hydroxy-1-isobutyl-8-methyl-octandioat (Gehalt: 96%) mit einem Enantiomerenüberschuß von 97% (chirale HPLC).

Beispiel 12

Aus 3,8 g einer Ni-Al-Legierung (Ni/Al-42/58) hergestelltes Raney-Nickel (W1-Typ) wurde nach Zusatz von 40 ml Wasser in einem Glaskolben 3 min in einem Ultraschallbad (48 kHz) behandelt. Die überstehende trübe Lösung wurde abdekantiert, indem das paramagnetische Nickel mit Hilfe eines Magneten am Gefäßboden fixiert wurde. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt.

2,4 g (R,R)-(+)-Weinsäure und 24 g Natriumbromid wurden in 240 ml Wasser gelöst und der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von 1 M NaOH auf pH = 3,2 eingestellt. Danach wurde die Lösung im siedenden Wasserbad erhitzt.

Die Hälfte der heißen Lösung wurde zum mit Ultraschall behandelten Raney-Nickel gegeben und 30 min bei 100°C gehalten. Die überstehende Lösung wurde dann abdekantiert und der Katalysatorkomplex mit 20 ml Wasser gewaschen. Der Katalysatorkomplex wurde dann nochmals in der anderen Hälfte der (R,R)-(+)-Weinsäure-Natriumbromid-Lösung suspendiert und wie zuvor beschrieben behandelt. Die überstehende Lösung wurde dann abdekantiert und der Katalysatorkomplex jeweils zweimal mit 20 ml Wasser, 20 ml Methanol, 20 ml Tetrahydrofuran und 20 ml des in der Hydrierung verwendeten Lösungsmittels gewaschen. Der so erhaltene (R,R)-(+)-Weinsäure-Raney-Nickel-Katalysatorkomplex wurde in den asymmetrischen Hydrierungen als Suspension im jeweiligen Lösungsmittel eingesetzt.

Beispiel 13

Aus 3,8 g einer Ni-Al-Legierung (Ni/Al-42/58) hergestelltes Raney-Nickel (W1-Typ) wurde nach Zusatz von 40 ml Wasser in einem Glaskolben 3 min in einem Ultraschallbad (48 kHz) behandelt. Die überstehende trübe Lösung wurde abdekantiert, indem das paramagnetische Nickel mit Hilfe eines Magneten am Gefäßboden fixiert wurde. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt.

2,4 g (S,S)-(-)-Weinsäure und 24 g Natriumbromid wurden in 240 ml Wasser gelöst und der pH-Wert der Lösung

durch Zugabe von 1 M NaOH auf pH = 3,2 eingestellt. Danach wurde die Lösung im kochenden Wasserbad erhitzt.

Die Hälfte der heißen Lösung wurde zum mit Ultraschall behandelten Raney-Nickel gegeben und 30 min bei 100°C gehalten. Die überstehende Lösung wurde dann abdekantiert und der Katalysatorkomplex mit 20 ml Wasser gewaschen. Der Katalysatorkomplex wurde dann nochmals in der anderen Hälfte der (S,S)-(-)-Weinsäure-Natriumbromid-Lösung suspendiert und wie zuvor beschrieben behandelt. Die überstehende Lösung wurde dann abdekantiert und der Katalysatorkomplex jeweils zweimal mit 20 ml Wasser, 20 ml Methanol, 20 ml Tetrahydrofuran und 20 ml des in der Hydrierung verwendeten Lösungsmittels gewaschen. Der so erhaltene (S,S)-(-)-Weinsäure-Raney-Nickel-Katalysatorkomplex wurde in den asymmetrischen Hydrierungen als Suspension im jeweiligen Lösungsmittel eingesetzt.

Beispiel 14

Ein 100 ml-Autoklav wurde mit 10,8 g (0,05 mol) 3-Oxo-octandisäuredimethylester, mit 0,9 g des unter Beispiel 12 hergestellten (R,R)-(+)-Weinsäure-Raney-Nickel-Katalysators, mit 25 ml Propionsäuremethylester und 0,25 ml Essigsäure beladen. Die Hydrierung wurde bei 80°C, einem konstanten Druck von 65 bar reinem H₂ und unter intensivem Rühren 24 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurden 50 ml Diethylether zugegeben, der Katalysatorkomplex durch Filtration abgetrennt, das Filtrat mit wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 10,6 g (97%) (R)-3-Hydroxyoctandisäuredimethylester (Gehalt: 98%) mit einem Enantiomerenüberschuß von 88% (chirale HPLC).

Beispiel 15

Ein 100 ml-Autoklav wurde mit 10,8 g (0,05 mol) 3-Oxo-octandisäuredimethylester, mit 0,9 g des unter Beispiel 13 hergestellten (S,S)-(-)-Weinsäure-Raney-Nickel-Katalysators, mit 25 ml Propionsäuremethylester und 0,25 ml Essigsäure beladen. Die Hydrierung wurde bei 90°C, einem konstanten Druck von 60 bar reinem H₂ und unter intensivem Rühren 18 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurden 50 ml Diethylether zugegeben, der Katalysatorkomplex durch Filtration abgetrennt, das Filtrat mit wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 10,7 g (98%) (S)-3-Hydroxyoctandisäuredimethylester (Gehalt: 97%) mit einem Enantiomerenüberschuß von 89% (chirale HPLC).

Beispiel 16

Ein 100 ml-Autoklav wurde mit 11,5 g (0,05 mol) 1-Ethyl-8-methyl-3-oxooctandioat, mit 0,9 g des unter Beispiel 12 hergestellten (R,R)-(+)-Weinsäure-Raney-Nickel-Katalysators, mit 25 ml Propionsäuremethylester und 0,25 ml Essigsäure beladen. Die Hydrierung wurde bei 90°C, einem konstanten Druck von 75 bar reinem H₂ und unter intensivem Rühren 18 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurden 50 ml Diethylether zugegeben, der Katalysatorkomplex durch Filtration abgetrennt, das Filtrat mit wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 11,2 g (97%) (R)-1-Ethyl-3-hydroxy-8-methyl-octandioat (Gehalt: 98%) mit einem Enantiomerenüberschuß von 85% (chirale HPLC).

Beispiel 17

Ein 100 ml-Autoklav wurde mit 12,2 g (0,05 mol) 3-Oxo-octandisäurediethylester, mit 0,9 g des unter Beispiel 13 hergestellten (S,S)-(-)-Weinsäure-Raney-Nickel-Katalysators, mit 25 ml Propionsäuremethylester und 0,25 ml Essigsäure beladen. Die Hydrierung wurde bei 80°C, einem konstanten Druck von 50 bar reinem H₂ und unter intensivem Rühren 24 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurden 50 ml Diethylether zugegeben, der Katalysatorkomplex durch Filtration abgetrennt, das Filtrat mit wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 11,9 g (97%) (S)-3-Hydroxyoctandisäurediethylester (Gehalt: 97%) mit einem Enantiomerenüberschuß von 86% (chirale HPLC).

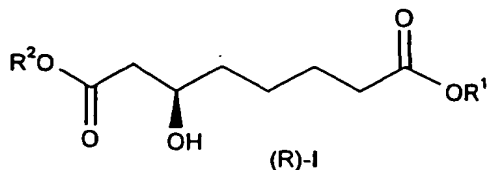
Beispiel 18

Ein 100 ml-Autoklav wurde mit 14,3 g (0,05 mol) 6-(2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yliden)-6-hydroxyhexansäuremethylester, mit 1,9 g des unter Beispiel 12 hergestellten (R,R)-(+)-Weinsäure-Raney-Nickel-Katalysators, mit 25 ml Ethylacetat und 5 ml Methanol beladen. Die Hydrierung wurde bei 90°C, einem konstanten Druck von 80 bar reinem H₂ und unter intensivem Rühren 24 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurden 50 ml Diethylether zugegeben, der Katalysatorkomplex durch Filtration abgetrennt, das Filtrat mit wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 10,4 g (95%) (R)-3-Hydroxyoctandisäuredimethylester (Gehalt: 95%) mit einem Enantiomerenüberschuß von 82% (chirale HPLC).

Beispiel 19

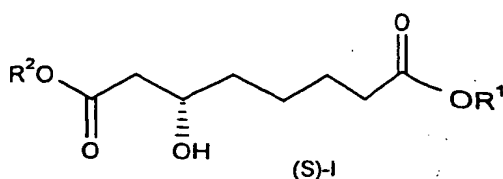
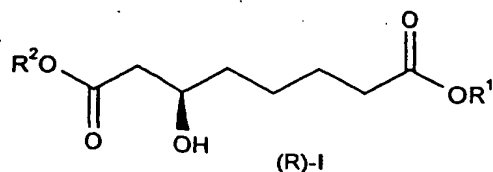
Ein 100 ml-Autoklav wurde mit 14,3 g (0,05 mol) 6-(2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yliden)-6-hydroxyhexansäuremethylester, mit 1,9 g des unter Beispiel 13 hergestellten (S,S)-(-)-Weinsäure-Raney-Nickel-Katalysators, mit 25 ml Ethylacetat und 5 ml Ethanol beladen. Die Hydrierung wurde bei 100°C, einem konstanten Druck von 80 bar reinem H₂ und unter intensivem Rühren 24 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurden 50 ml Diethylether zugegeben, der Katalysatorkomplex durch Filtration abgetrennt, das Filtrat mit wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 11,1 g (96%) (S)-1-Ethyl-3-hydroxy-8-methyl-octandioat (Gehalt: 95%) mit einem Enantiomerenüberschuß von 84% (chirale HPLC).

1. (R)-3-Hydroxyoctandisäurediester der allgemeinen Formel (R)-I

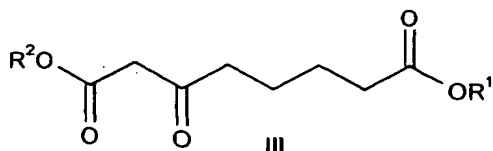


in der R¹ und R² gleich oder verschieden sind und eine C₁-C₂₀-Alkylgruppe, C₃-C₁₂-Cycloalkylgruppe, C₇-C₁₂-Arylgruppe oder eine ein- oder zweikernige Arylgruppen bezeichnen.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



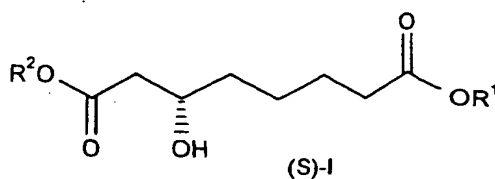
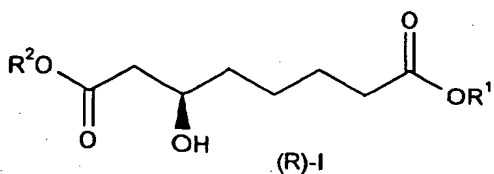
in der R¹ und R² gleich oder verschieden sind und eine C₁-C₂₀-Alkylgruppe, C₃-C₁₂-Cycloalkylgruppe, C₇-C₁₂-Arylgruppe oder eine ein- oder zweikernige Arylgruppe bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Keton der Formel III



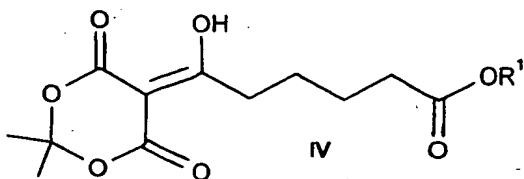
in der R¹ und R² die obige Bedeutung haben,

in Gegenwart von Komplexen aus Ruthenium und optisch aktiven Phosphinen oder aus Raney-Nickel und optisch aktiver Weinsäure asymmetrisch hydriert.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



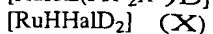
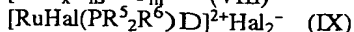
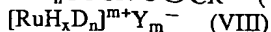
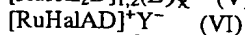
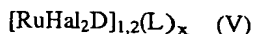
in der R¹ und R² gleich oder verschieden sind und C₁-C₂₀-Alkylgruppen, C₃-C₁₂-Cycloalkylgruppen, C₇-C₁₂-Arylgruppen und/oder ein- oder zweikernige Arylgruppen bezeichnen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Keton der Formel IV



in der R¹ die obige Bedeutung hat,

in Gegenwart eines Alkohols R²OH, in der R² die obige Bedeutung hat, sowie in Gegenwart von Komplexen aus Ruthenium und optisch aktiven Phosphinen oder aus Raney-Nickel und optisch aktiver Weinsäure asymmetrisch hydriert.

4. Verfahren gemäß Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die asymmetrische Hydrierung in Gegenwart eines Ruthenium-Diphosphin-Komplexes der Formeln V bis XI durchführt:



[DRu(acac)₂] XI

worin:

acac für Acetylacetonat steht,

D für ein Diphosphin der allgemeinen Formel XII steht,

Hal für Halogen, insbesondere Iod, Chlor oder Brom steht,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Alkyl mit bis zu 9 C-Atomen, vorzugsweise bis zu 4 C-Atomen, welches gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom oder für Phenyl stehen, welches gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist oder für eine α -Aminoalkylsäure mit vorzugsweise bis zu 4 C-Atomen stehen, oder gemeinsam eine Alkyldengruppe mit bis zu 4 C-Atomen bilden,

R⁵ und R⁶ jeweils gleich oder verschieden sind und für gegebenenfalls substituiertes Phenyl stehen, vorzugsweise substituiert durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder Halogen,

Y für Cl, Br, J, ClO₄, BF₄ oder PF₆ stehen,

A für einen unsubstituierten oder substituierten Benzolring wie p-Cymol steht,

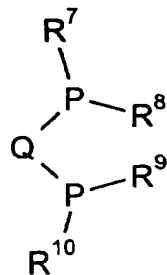
L für einen neutralen Liganden wie Aceton, ein tertiäres Amin oder Dimethylformamid steht,

n und m jeweils für 1 oder 2 stehen,

x für 0 oder 1 steht,

wobei in Formel VIII n für 1 und m für 2 steht, wenn x = 0 bedeutet, und n für 2 und m für 1 steht, wenn x = 1 bedeutet,

und als optisch aktive Diphosphin-Liganden D Verbindungen der allgemeinen Formel XII



XII

worin:

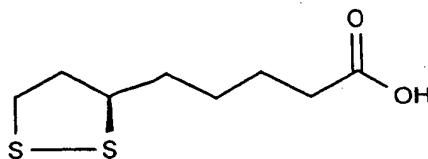
Q für eine die beiden P-Atome verbrückende Gruppe mit 2 bis 24 Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls 1 bis 4 Heteroatomen, vorzugsweise O, S, N und Si, steht, wobei die Verbrückung von mindestens 2 der Kohlenstoffatome und gegebenenfalls 1 bis 4 der Heteroatome gebildet wird,

R⁷-R¹⁰ jeweils gleich oder verschieden sind und für Alkylgruppen mit 1 bis 18 C-Atomen, Cycloalkylgruppen mit 5 bis 7 C-Atomen oder Arylgruppen mit 6 bis 12 C-Atomen stehen,

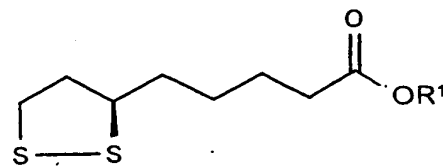
zur Anwendung kommen.

5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die asymmetrische Hydrierung bei Temperaturen von 20 bis 140°C und unter einem Druck von 1 bis 100 bar durchführt.

6. Verfahren zur Herstellung von (R)-(+)- α -Liponsäure der Formel (R)-(+)-IIa oder deren Estern der Formel R-(+)-IIb

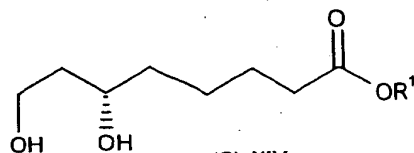


R-(+)-IIa



R-(+)-IIb

dadurch gekennzeichnet, daß man die gemäß den Ansprüchen 2 bis 5 erhaltenen Verbindungen (S)-I in an sich bekannter Weise mit Natriumborhydrid in einem organischen Lösungsmittel zu den Verbindungen (S)-XIV reduziert



(S)-XIV

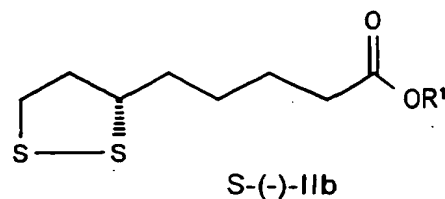
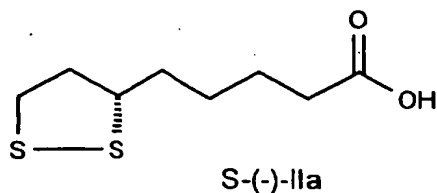
und diese auf bekanntem Weg

a) in organischer Lösung mit einem Sulfonsäurechlorid und einer tertiären Stickstoffbase in den Bissulfonsäureester von (S)-XIV überführt,

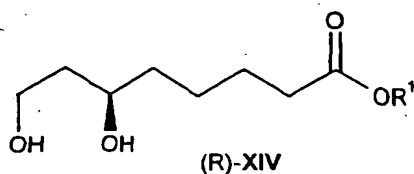
b) die in Schritt a) erhaltene Verbindung in einem polaren Lösungsmittel mit Schwefel und einem Alkalime-

tallsulfid zum (R)-(+)- α -Liponsäureester umsetzt und
 c) diesen Ester gewünschtenfalls in die (R)-(+)- α -Liponsäure überführt,
 wobei R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt.

7. Verfahren zur Herstellung von (S)-(-)- α -Liponsäure der Formel (S)-(-)-II oder deren Estern der Formel S-(-)-IIb



dadurch gekennzeichnet, daß man die gemäß den Ansprüchen 2 bis 5 erhaltenen Verbindungen (R)-I in an sich be-
 kannter Weise mit Natriumborhydrid in einem organischen Lösungsmittel zu den Verbindungen (R)-XIV reduziert



und diese auf bekanntem Weg

- a) in organischer Lösung mit einem Sulfonsäurechlorid und einer tertiären Stickstoffbase in den Bissulfonsäureester von (R)-XIV überführt,
 - b) die in Schritt a) erhaltene Verbindung in einem polaren Lösungsmittel mit Schwefel und einem Alkalimetallsulfid zum (S)-(-)- α -Liponsäureester umsetzt und
 - c) diesen Ester gewünschtenfalls in die (S)-(-)- α -Liponsäure überführt,
- wobei R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt.

- Leerseite -